引用格式：高建超，彭耀进，韦薇，等. 人胚胎来源细胞在生物医药领域的应用历史及研究和监管进展. 中国科学院院刊，2024, 39(2): 388-396, doi: 10.16418/j.issn.1000-3045.20230307001.
Gao J C, Peng Y J, Wei W, et al. Panorama of human embryo-derived cells in biomedicine and progress in their research and regulation. Bulletin of Chinese Academy of Sciences, 2024, 39(2): 388-396, doi: 10.16418/j.issn.1000-3045.20230307001. (in Chinese)

人胚胎来源细胞在生物医药领域的应用历史及研究和监管进展

高建超[1]　彭耀进[2,3,4]　韦　薇[1]　鲁　爽[1]　高晨燕[1*]

1 国家药品监督管理局药品审评中心　北京　100022
2 中国科学院动物研究所　北京　100101
3 中国科学院大学　北京　100049
4 北京干细胞与再生医学研究院　北京　100101

摘要　自20世纪60年代人类首次利用流产胎儿组织建立人二倍体细胞系（HDCs）以来，人胚胎来源的细胞就被广泛应用于生物医学研究领域，为提高人类健康水平作出了重大贡献。近年来，包括人胚干细胞在内的人多能干细胞在再生医学领域展现出巨大的治疗潜力，并受到各国政府和社会公众的高度关注。同时，由于历史文化、宗教信仰、伦理道德等多方面的因素，人胚胎来源细胞的研究和应用一直存在较大争议。文章通过介绍人胚胎来源细胞在生物医药领域研究应用的历史和进展，探究不同国家监管制度的演进，以期为完善我国对该领域的监管框架和技术要求提供有益参考。

关键词　人胚胎来源细胞，人胚干细胞，伦理，监管

DOI　10.16418/j.issn.1000-3045.20230307001
CSTR　32128.14.CASbulletin.20230307001

生物医药产品在预防和治疗疾病中扮演着重要角色，在医药工业中的占比日渐提升。这些产品的研发和生产需要使用各种类型的工程化细胞，包括人体组织来源细胞。这些细胞具有安全无致癌性、无外源因子、核型稳定[1]和与人体细胞一致的蛋白质翻译后修饰[2]等特点，在多种疫苗和重组蛋白的生产中起着至关重要的作用。尽管近年来生产需求持续增加，但国际常用人体来源细胞系资源面临逐渐老化或耗竭，限制了其在生物医药领域的应用，改进或建立新的细胞系愈发紧迫①。与早期的人二倍体细胞系（HDCs）（如

*通信作者
修改稿收到日期：2024年1月19日
① WHO/BS/2018.2347 Proposal for WHO Reference Cell Bank status: Second Replacement Seed stock for MRC-5 cells. (2018-11-15)[2022-12-30]. https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2018.2347.

WI-38和MRC-5等）相比，各国立法政策对新的人体来源细胞系的伦理审查和鉴定标准要求更为严格[3,4]。

随着生命科学研究的进步，除了作为生产用细胞基质，人体来源细胞在再生医学等领域的应用潜力也逐渐受到国内外高度关注。根据胚胎发育的不同阶段，人体胚胎来源细胞包括人胚干细胞（ESCs）和胎儿前体细胞（FPCs）等。本文探究人体胚胎来源细胞在医药领域的应用历史和在再生医学领域的研究进展，并剖析国内外在该领域的伦理态度和监管政策演进，以期为完善我国对该领域的监管框架和技术要求提供有益参考。

1 人体胚胎来源细胞在生物医药领域的研究及应用历史

1.1 HDCs在疫苗领域的研究和应用

HDCs来源于人体流产胎儿组织，具有正常人体核型、安全无致癌性、无潜伏外源病毒、对很多人类病毒易感等特性，是良好的疫苗生产用细胞基质[5,6]。自20世纪60年代人类首次在疫苗生产中使用HDCs以来[7]，HDCs已经在全球范围内用于多种病毒性疫苗的生产，疫苗生产中常用的HDCs包括WI-38、MRC-5、KMB17、2BS、Walvax-2细胞系等。

20世纪50—60年代，美国威斯塔研究所（Wistar Institute）与瑞典卡罗林斯卡医学院（Karolinska Institute）研究人员从流产胎儿组织中分离并建立了人体细胞系，并用于发育生物学研究。威斯塔研究所的海弗里克（Hayflick）培养建立了多个HDCs，并证明其具有高度的稳定性、良好的扩增能力及安全性[8]。其中，WI-38是海弗里克在1962年从3月龄的女性流产胎儿肺组织中分离构建的HDCs。由于WI-38来源于单一供者，无外源病毒污染，可长时间冻存并经过充分的安全性和有效性鉴定[9]，因此成为病毒疫苗生产的理想细胞基质，很快取代原代猴肾细胞，成为世界上第一支用于人类病毒疫苗生产的人体细胞系。此后WI-38广泛用于脊髓灰质炎、麻疹、腮腺炎、风疹、水痘和带状疱疹、狂犬病和甲肝疫苗生产，预计所产疫苗全球使用超过45亿人次，挽救了超过1 000万人的生命[9]。

1966年，英国国家医学研究所（NIMR）的雅各布斯仿照海弗里克的方法，从1例14周龄的正常男性流产胎儿肺组织中分离建立了MRC-5细胞系[10]。MRC-5与WI-38的病毒易感性、生长特性和增殖周期等比较接近[11]，广泛用于水痘、甲肝、脊髓灰质炎、天花和狂犬病等疫苗的生产[4]。此后，雅各布斯还采用同样的方法从1例15周龄的女性流产胎儿肺组织分离建立了MRC-9细胞系，为细胞基质开发、生物制品生产、科学研究等提供长期可持续的替代细胞系[12]。

1971年，我国开始提出使用HDCs替代猴肾细胞生产脊髓灰质炎疫苗，并于1973年建立了KMB17和2BS两株HDCs[13]。KMB17细胞系是由中国医学科学院生物学研究所从1例4个月大女性流产胎儿的肺部组织中分离获得的，其染色体稳定，各项指标与WI-38和MRC-5相近[14]。KMB17细胞已成功应用于脊髓灰质炎、甲型肝炎、肠道病毒等疫苗的制备和研究[15]。2BS细胞系是由北京生物制品研究所从1例3月龄女性流产胎儿的肺部组织中分离获得的，目前主要应用于脊髓灰质炎、水痘、甲型肝炎、风疹等疫苗的生产[16]。2015年，武汉大学和云南沃森生物技术股份有限公司的马波等[17]根据《中华人民共和国药典2010年版三部》和世界卫生组织（WHO）的要求，从1例3月龄女性流产胎儿的肺部组织中分离建立了人胚肺二倍体细胞系Walvax-2。Walvax-2细胞系对狂犬病病毒、水痘病毒、甲型肝炎病毒等表现出良好的易感性和适应性，适应传代后病毒滴度均高于各自在MRC-5细胞上的病毒滴度，有望成为新的病毒性疫苗生产用HDCs。

1.2 人流产胎儿来源细胞在重组蛋白和基因治疗领域的研究和应用

在抗体或其他重组蛋白药物的制备中，翻译后修

饰如N-聚糖的结构、数量及位点会影响最终产物的生物活性、体内稳定性、清除率及免疫原性等，人体细胞系与非人类细胞系相比，表达产物的翻译后修饰特征更加接近正常人体特性[2]，因此很多治疗用重组蛋白使用人体细胞系作为生产用细胞基质。除了重组蛋白药物，很多基因治疗产品或基因治疗用病毒载体的研发制备也常常使用人体细胞系作为细胞基质。在这些细胞基质中，较为常见的细胞系包括流产胎儿组织来源的HEK293和PER.C6等。

HEK293细胞系是1972年荷兰生物学家亚历克斯·范德贝（Alex van der Eb）和弗朗克·格雷厄姆（Frank Graham）利用经过剪切的腺病毒5基因转染人流产胎儿肾细胞，使其永生化后培养建立的[18]。该细胞有64条染色体，核型比较复杂，因此生物学特性与原代细胞有一定差异[19]，研究人员后续在HEK293细胞系的基础上建立了293T、293F、293S等一系列衍生株。由于HEK293可以在无血清培养基中悬浮培养，扩增较快而且很容易转染，是一种理想的蛋白或病毒表达载体，广泛应用于生物医学研究和生产。利用HEK293细胞系生产的重组蛋白药物有重组人凝血因子VIII-Fc融合蛋白（rFVIIIFc）、重组人凝血因子IX-Fc融合蛋白（rFIXFc）、度拉糖肽等[20]。

除了用于重组蛋白药物生产，由于HEK293细胞基因组中整合了腺病毒E1 A/B基因，还经常用于复制缺陷型腺病毒（AdV）或腺相关病毒（AAV）载体疫苗[21]和基因治疗药物（如基于AAV载体的Luxturna®和Zolgensma®），以及嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）所需病毒载体的生产[22]。除了用作病毒载体疫苗和基因治疗药物的生产用细胞基质，HEK293细胞还用于mRNA等新技术疫苗的研发和测试[23]。

建立HEK293细胞系之后，1985年亚历克斯·范德贝利用同样的方法转染从1例18周龄的流产胎儿中分离的视网膜细胞，建立了PER.C6细胞系。该细胞系的遗传背景更清晰，在培养要求、表达水平和安全性（如不产生具有复制能力的腺病毒）等方面具有优势[24,25]，后续用于基于腺病毒载体的基因治疗产品，以及埃博拉病毒、流感病毒、流行性乙型脑炎病毒和HIV等病毒载体疫苗的研发[4]。在重组蛋白药物方面，利用PER.C6细胞系生产的狂犬病毒中和抗体CL184、针对粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）的全人源单克隆抗体MOR103正在研发过程中[20]。

1.3 人胚胎或流产胎儿来源细胞在再生医学领域的研究及应用

随着生命科学研究的发展，人多能干细胞具有近乎无限的自我复制能力和向3个胚层的多向分化能力，可能有助于恢复人体受损组织器官功能，因此在再生医学领域展现出广阔的应用前景。根据来源的不同，人多能干细胞主要分为2类：人胚干细胞（ESCs）和诱导多能干细胞（iPSCs）。1998年，美国威斯康星大学詹姆斯·汤姆逊（James Thomson）在世界上首次利用体外受精的囊胚建立了ES细胞系H9。该细胞系具有正常核型，具有向3个胚层分化的全能性[26]。此后，世界各地的科学家利用该细胞系培养建立了数十种前体或成熟细胞系，使其成为世界上研究最广泛的ES细胞系之一。2000年，以色列科学家约瑟夫·伊茨科维茨-艾尔多（Joseph Itskovitz-Eldor）在汤姆逊工作的基础上，利用供者捐献的囊胚建立了ES细胞系I6[27]。日本京都大学利用供者捐献的囊胚建立了12株人胚干细胞系（KhES 1-5，SEES 1-7），并在无饲养细胞及动物源成分的优化培养条件下，于2018年建立了日本第1株临床级ES细胞系KthES11用于再生医学产品的开发[28]。为满足生命科学和再生医学研究的需要，目前全世界已建立数百株ES细胞系，美国国家卫生研究院（NIH）中登记的人胚干细胞系已近500株②，我国国

② NIH Human Embryonic Stem Cell Registry. (2022-11-27)[2022-12-30]. https://grants.nih.gov/stem_cells/registry/current.htm#hold.

家干细胞资源库（NSCRC，原“北京干细胞库”）中也保存了超过350株人胚干细胞系[29]，并建立了我国首个临床级人胚干细胞系[30]。

2009年，美国食品药品管理局（FDA）在世界上首次批准利用ES细胞培养制备的细胞产品开展临床试验。该试验利用ES细胞分化成的少突胶质前体细胞治疗脊髓损伤（NCT01217008），后续陆续批准ES细胞分化的视网膜色素上皮细胞治疗黄斑变性、胰腺β细胞治疗糖尿病等临床试验，并显示出初步的治疗潜力[31,32]。我国药品监督管理部门也批准了利用ES细胞分化的间充质样细胞治疗半月板损伤、急性呼吸窘迫综合征等临床试验。同时，利用ES细胞培养制备的前体或成熟细胞在世界各国也陆续开展临床试验。例如，法国国家健康与医学研究院（INSERM）的研究人员利用I6细胞系培养出表达心脏转录因子Isl-1和特定阶段胚胎抗原SSEA-1的心肌前体细胞，并在1例严重心衰患者中展现出初步疗效[33]。

截至2019年，在美国临床试验登记平台③和世界卫生组织国际临床试验登记平台（ICTRP）上，有30多项利用人多能干细胞来源的细胞治疗各类疾病的临床试验，其中约73%的治疗用细胞源自人胚干细胞（ESCs），主要分布在中国、美国、以色列、英国和韩国等；27%的细胞源自诱导分化的多能干细胞（iPSCs）。利用ESCs诱导分化产生的细胞包括视网膜色素上皮细胞（RPE）、心肌细胞（CM）、星形胶质细胞、神经前体细胞、间充质样细胞、角膜上皮样细胞等，探索治疗的疾病包括老年性黄斑变性、心力衰竭、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、帕金森病、半月板损伤和严重角膜上皮损伤等[34]。

此外，利用流产胎儿组织制备的特定类型胎儿前体细胞系（FPCs）具有与来源组织相近的生物学活性，在再生医学领域也展现出应用潜力。瑞士洛桑大学医院自20世纪90年代开始，利用捐献的流产胎儿供体建立了一系列FPCs，包括皮肤细胞系（FE002-SK2）、软骨和肌腱细胞系（FE002-Cart、FE002-Ten）、骨细胞系（FE002-Bone）和肌肉细胞系（FE002-Mu）等[35]，并尝试开展了临床应用相关的质量检定、非临床和临床研究工作，其中利用皮肤细胞系制备的组织工程皮肤在烧伤患者中展现出良好的疗效潜力[36]。

1.4 人胚胎来源细胞在生物医药领域研究应用的争议

尽管人胚胎来源细胞在生物医药领域已应用数10年，但由于历史文化、宗教信仰、伦理道德等多方面的因素，人胚胎来源细胞在各国的研究和应用一直存在争议，争议的主要焦点在于初始细胞的来源和获取过程。20世纪末以来，人胚胎来源细胞的来源和应用范围进一步拓展，来源从最初流产胎儿的组织，到利用体外受精时多余的配子或囊胚建立的胚胎干细胞系；研究和应用领域从最初的生产用细胞基质，逐步拓展到利用初始细胞系制备成细胞治疗产品，用于疾病治疗或功能修复。随着以细胞治疗为代表的再生医学逐步进入大众视野，除了对细胞产品直接用于人体的安全性风险的担忧，人们也再度审视关于细胞来源和获取过程的争议。数十年来，随着生命科学研究的进步和应用领域的拓展，各国监管机构、国际组织和国内外学术界等不断完善对于人胚胎来源细胞研究和应用的伦理认识和监管政策。

2 国际学术界共识和各国监管政策演进

2.1 国际学术组织对人胚胎来源细胞研究的态度演化

经过半个多世纪的研究和应用，人类对建立人体胚胎或流产胎儿来源细胞系的科学和伦理认识逐步深

③ National Library of Medicine. [2023-12-09]. https://clinicaltrials.gov/.

人，遗传鉴定、培养技术和质量控制等也明显提高。早期的人流产胎儿来源细胞系如WI-38和HEK293在建系过程中受当时社会认识和科技水平的限制，未取得供者对后续研究及应用的知情同意[37]。1964年世界医学协会首次通过《赫尔辛基宣言》，确定了人类医学研究的伦理原则，此后各国陆续建立了人类相关研究的伦理规则。人体胚胎或流产胎儿来源的细胞用于生物医学研究的伦理审查和知情同意制度也逐步完善。2006年，国际干细胞研究学会（ISSCR）在总结各国干细胞研究和监管经验的基础上发布了《人胚干细胞研究指南》，形成了国际学术界对人胚干细胞研究范围和伦理规范、细胞采集、保存、分享和使用等领域的共识，提高了各国政府和公众对人胚干细胞研究的了解和信任[38]。此后，ISSCR陆续发布了《干细胞转化指南》和《干细胞研究和转化指南》，根据人类干细胞基础科学和临床研究等方面的最新进展，从伦理、法规、监管、临床及商业转化等角度提出了具体建议[39]。

2.2 各国对人胚胎来源细胞研究及应用的监管

除了国际学术界持续完善学术规范，各国政府也根据自身的历史文化、宗教信仰和经济社会发展等情况，制定或完善了对人体胚胎来源细胞研究应用的监管要求。

*对人胚胎来源细胞的争论、看待初始细胞的来源和获取，是观察各国监管态度的重要标志。*监管态度较为开放的国家包括英国、日本、以色列等。英国1990年通过《人类受精与胚胎学法案》允许建立人胚干细胞系用于必要的研究。日本政府为加快再生医学疗法的研究应用，于2014年实施了《再生医学安全法》和《药品和医疗器械法》，为支持人胚干细胞在内的各种类型干细胞的研究和应用奠定了法律基础。以色列很早对人胚干细胞的研究持开放态度，1999年立法机构通过了《禁止基因干预法》，禁止生殖细胞基因组修饰及人类生殖性克隆研究，同时明确允许使用人类胚胎进行干细胞研究及治疗性克隆以构建人体组织或器官[40]。欧盟允许各成员国对人胚干细胞研究保留监管的自主性[41]；其中，法国、德国监管态度相对保守，但近年来呈现开放趋势。法国禁止人胚干细胞研究近20年后[42]，2013年通过修订《公共卫生法》，同意开展人体胚胎及人胚干细胞研究，但只限于利用体外辅助生殖剩余的胚胎[43]。德国禁止建立人胚干细胞系，但允许使用进口的人胚干细胞用于必须的研究④。美国是对胚胎干细胞研究争论最激烈的国家，对胚胎干细胞研究进行监管的政策和法律是美国公共政策制定中最为棘手的问题之一[44]，并未统一美国联邦政府和社会层面的监管态度。美国联邦政府对人胚干细胞研究的监管主要适用1995年生效的《迪基-韦克修正案》。该修正案禁止联邦资金资助破坏人类胚胎的研究，但并不禁止州的经费或私人资金用于人胚干细胞系的建立和使用[44]。

*除了基于法律框架的顶层设计，为了提高干细胞系建立的规范性、传代扩增过程中的质量稳定性，以及后续研究或应用的生物安全，各国监管机构也逐步完善相关技术指南，以确保研究或产品开发的有序进行。*美国国立卫生院（NIH）通过发布《使用人类多能干细胞研究指南》《人胚干细胞研究指南》等指南性文件，明确了对人胚干细胞系在NIH登记的伦理要求，包括供者的知情同意、放弃妊娠的原因必须与后续研究无关等[45]。美国FDA对源于人胚干细胞的细胞治疗产品进行技术评价时，主要关注与干细胞全能性和多向分化相关的安全性风险[46]，并制定了供者筛查和供体细胞检测要求，以确保细胞来源的生物安全，

④ German Nationality Act. Act ensuring Protection of Embryos in connection with the importation and use of human embryonic stem cells. (2017-03-29)[2022-12-30]. http://www.gesetze-im-internet.de/stzg/index.html.

避免传播疾病或对使用者产生安全风险[47]。欧洲药品管理局（EMA）在2009年发布了针对基于干细胞的医药产品的立场文件，对该类产品药学、非临床和临床研究中需注意的技术问题进行了阐述[48]。英国要求人胚干细胞的研究和使用应符合英国干细胞银行指导委员会发布的相关指南，并由英国人类受精和胚胎学管理局（HFEA）、人体组织管理局（HTA）、药品和健康产品管理局（MHRA）、基因治疗咨询委员会（GTAC）等机构进行监管[49]。日本要求胚胎来源干细胞的获取、分配和使用等程序需按照MHLW和文部科学省（MEXT）等内阁部省发布实施的《人类人胚干细胞来源指南》和《人类人胚干细胞的分配和使用指南》[50]进行，源自人胚干细胞的药品和医疗器械还应符合《确保人类人胚干细胞来源的药品和医疗器械的质量和安全性的指南》[51]，以确保产品的质量和安全性。

2003年，我国科学技术部和卫生部联合印发了《人类胚胎干细胞研究伦理指导原则》，明确了人胚干细胞的来源、获得方式、研究行为规范等，禁止买卖人类配子、受精卵、胚胎或胎儿组织等。2015年，由国家卫生和计生委、国家食品药品监管总局发布的《干细胞临床研究管理办法（试行）》中也对干细胞的来源和获取以及临床研究中的伦理审查等明确了相关要求[52]。

3 结语

自20世纪60年代人类首次利用流产胎儿组织建立人二倍体细胞系以来，利用流产胎儿组织建立的胎儿前体细胞系（FPCs）或从早期囊胚构建的人胚干细胞系（ESCs），均被广泛应用于生命科学和医学研究领域，为提高人类健康水平作出了重大贡献。随着再生医学研究的快速发展，以ESC和iPSC为代表的人多潜能干细胞在老年退行性疾病、遗传病等多种人类疾病中展现出治疗潜力，成为未来生物医学发展的重点方向之一，受到各国政府和社会公众的高度关注。但同时，人体胚胎来源细胞系的研究或应用涉及复杂的历史文化、宗教信仰和社会伦理等因素，对其来源和使用的争议也在世界各国广泛存在。回顾人体胚胎来源细胞的科学史和在生物医药领域研究应用的发展历史，并在生命科学研究和技术快速发展的时代背景下，了解国际学术界的研究共识及不同国家监管态度的演进，可以为规范我国人体胚胎来源细胞在生物医学领域的研究应用提供借鉴，有助于完善我国对该领域的监管框架和技术要求，推动科技发展，提高人民健康水平。

参考文献

1 Wood D J, Minor P D. Use of human diploid cells in vaccine production. Biologicals, 1990, 18(2): 143-146.

2 Ghaderi D, Taylor R E, Padler-Karavani V, et al. Implications of the presence of N-glycolylneuraminic acid in recombinant therapeutic glycoproteins. Nature Biotechnology, 2010, 28 (8): 863-867.

3 World Medical Association. World medical association declaration of helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA, 2013, 310(20): 2191-2194.

4 Laurent A, Abdel-Sayed P, Hirt-Burri N, et al. Evolution of diploid progenitor lung cell applications: From optimized biotechnological substrates to potential active pharmaceutical ingredients in respiratory tract regenerative medicine. Cells, 2021, 10(10): 2526.

5 Fletcher M A, Hessel L, Plotkin S A. Human diploid cell strains (HDCS) viral vaccines. Developments in Biological Standardization, 1998, 93: 97-107.

6 Hayflick L. A brief history of cell substrates used for the preparation of human biologicals. Developments in Biologicals, 2001, 106: 5-23.

7 Chanock R M, Ludwig W, Heubner R J, et al. Immunization by selective infection with type 4 adenovirus grown in human diploid tissue culture. JAMA, 1966, 195(6): 445-452.

8 Wadman M. The Vaccine Race: Science, Politics, and the

Human Costs of Defeating Disease. New York: Viking, 2017.

9 Olshansky S J, Hayflick L. The role of the WI-38 cell strain in saving lives and reducing morbidity. AIMS Public Health, 2017, 4(2): 127-138.

10 Jacobs J P, Jones C M, Baille J P. Characteristics of a human diploid cell designated MRC-5. Nature, 1970, 227: 168-170.

11 Friedman H M, Koropchak C. Comparison of WI-38, MRC-5, and IMR-90 cell strains for isolation of viruses from clinical specimens. Journal of Clinical Microbiology, 1978, 7 (4): 368-371.

12 Jacobs J P, Garrett A J, Merton R. Characteristics of a serially propagated human diploid cell designated MRC-9. Journal of Biological Standardization, 1979, 7(2): 113-122.

13 胡昭烈. 人二倍体细胞2BS株小儿麻痹活疫苗I型安全性和免疫原性观察. 医学研究通讯, 1978, 11: 26-30.
Hu Z L. Observation on safety and immunogenicity of live polio vaccine type I of human diploid cell strain 2BS. Journal of Medical Research, 1978, 7(11): 26-30. (in Chinese)

14 郭仁, 曹逸云, 代振洲, 等. 人二倍体细胞株KMB-17的特性. 中国医学科学院学报, 1981, 3(4): 226-230.
Guo R, Cao Y Y, Dai Z Z, et al. Characteristics of a human diploid cell strain KMB-17. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 1981, 3(4): 226-230. (in Chinese)

15 宋彩花, 任芳芳, 刘杰, 等. 人用疫苗生产用人二倍体细胞株KMB17的鉴定. 中国生物制品学杂志, 2018, 31(10): 1135-1141.
Song C H, Ren F F, Liu J, et al. Identification of human diploid cell KMB17 strain for production of vaccines for human use. Chinese Journal of Biologicals, 2018, 31(10): 1135-1141. (in Chinese)

16 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020年版): 三部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2020: Part III. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020. (in Chinese)

17 Ma B, He L F, Zhang Y L, et al. Characteristics and viral propagation properties of a new human diploid cell line, Walvax-2, and its suitability as a candidate cell substrate for vaccine production. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2015, 11(4): 998-1009.

18 Graham F L, Smiley J, Russell W C, et al. Characteristics of a human cell line transformed by DNA from human adenovirus type 5. The Journal of General Virology, 1977, 36 (1): 59-74.

19 Lin Y C, Boone M, Meuris L, et al. Genome dynamics of the human embryonic kidney 293 lineage in response to cell biology manipulations. Nature Communications, 2014, 5: 4767.

20 Dumont J, Euwart D, Mei B S, et al. Human cell lines for biopharmaceutical manufacturing: History, status, and future perspectives. Critical Reviews in Biotechnology, 2016, 36 (6): 1110-1122.

21 Rodrigues A F, Soares H R, Guerreiro M R, et al. Viral vaccines and their manufacturing cell substrates: New trends and designs in modern vaccinology. Biotechnology Journal, 2015, 10(9): 1329-1344.

22 Tan E, Chin C S H, Lim Z F S, et al. HEK293 cell line as a platform to produce recombinant proteins and viral vectors. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2021, 9: 796991.

23 Wu C Y, Cheng C W, Kung C C, et al. Glycosite-deleted mRNA of SARS-CoV-2 spike protein as a broad-spectrum vaccine. PNAS, 2022, 119(9): e2119995119.

24 Xie L Z, Metallo C, Warren J, et al. Large-scale propagation of a replication-defective adenovirus vector in stirred-tank bioreactor PER. C6TM cell culture under sparging conditions. Biotechnology and Bioengineering, 2003, 83(1): 45-52.

25 Fallaux F J, Bout A, van der Velde I, et al. New helper cells and matched early region 1-deleted adenovirus vectors prevent generation of replication-competent adenoviruses. Human Gene Therapy, 1998, 9(13): 1909-1917.

26 Thomson J A, Itskovitz-Eldor J, Shapiro S S, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science, 1998, 282: 1145-1147.

27 Amit M, Carpenter M K, Inokuma M S, et al. Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency and proliferative potential for prolonged periods of culture. Developmental Biology, 2000, 227(2): 271-278.

28 Umezawa A, Sato Y, Kusakawa S, et al. Research and development strategy for future embryonic stem cell-based therapy in Japan. JMA Journal, 2020, 3(4): 287-294.
29 Stacey G N, Hao J. Biobanking of human pluripotent stem cells in China. Cell Proliferation, 2022, 55(7): e13180.
30 祝贺, 郝捷, 周琪, 等. 临床级干细胞库及干细胞制剂. 生命科学, 2016, 28(8): 895-901.
Zhu H, Hao J, Zhou Q, et al. Clinical-grade stem cell bank and stem cell products. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2016, 28(8): 895-901. (in Chinese)
31 Schwartz S D, Regillo C D, Lam B L, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. The Lancet, 2015, 385: 509-516.
32 Ramzy A, Thompson D M, Ward-Hartstonge K A, et al. Implanted pluripotent stem-cell-derived pancreatic endoderm cells secrete glucose-responsive C-peptide in patients with type 1 diabetes. Cell Stem Cell, 2021, 28(12): 2047-2061.e5.
33 Menasché P, Vanneaux V, Hagège A, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: First clinical case report. European Heart Journal, 2015, 36(30): 2011-2017.
34 Deinsberger J, Reisinger D, Weber B. Global trends in clinical trials involving pluripotent stem cells: A systematic multi-database analysis. NPJ Regenerative Medicine, 2020, 5: 15.
35 Laurent A, Rey M, Scaletta C, et al. Retrospectives on three decades of safe clinical experience with allogeneic dermal progenitor fibroblasts: High versatility in topical cytotherapeutic care. Pharmaceutics, 2023, 15(1): 184.
36 Hohlfeld J, de Buys Roessingh A, Hirt-Burri N, et al. Tissue engineered fetal skin constructs for paediatric burns. The Lancet, 2005, 366: 840-842.
37 Wadman M. Medical research: Cell division. Nature, 2013, 498: 422-426.
38 Guidelines for the Conduct of Human Embryonic Stem Cell Research. Current Protocols in Stem Cell Biology, 2009, 9 (1): A.1A.1.
39 Lovell-Badge R, Anthony E, Barker R A, et al. ISSCR guidelines for stem cell research and clinical translation: The 2021 update. Stem Cell Reports, 2021, 16(6): 1398-1408.
40 Simonstein F. Embryonic stem cells: the disagreement debate and embryonic stem cell research in Israel. Journal of Medical Ethics, 2008, 34(10): 732-734.
41 European Parliament. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council. (2004-03-31) [2022-12-30]. http://eur-lex. europa. eu/legal-content/EN/TXT/? uri= CELEX%3A02004L0023-20090807.
42 Butler D. France mulls embryo research reform. Nature, 2011, 469: 277-277.
43 Drabiak-Syed B K. New president, new human embryonic stem cell research policy: Comparative international perspectives and embryonic stem cell research laws in France. Biotechnology Law Report, 2013, 32(6): 349-356.
44 张业亮. 美国围绕胚胎干细胞研究的道德和政治争议. 美国研究, 2013, 27(3): 62-88.
Zhang Y L. Moral and political controversy on embryonic stem cell research in America. The Chinese Journal of American Studies, 2013, 27(3): 62-88. (in Chinese)
45 Williams D A. National Institutes of Health releases new guidelines on human stem cell research. Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy, 2009, 17(9): 1485-1486.
46 Fink Jr D W. FDA regulation of stem cell-based products. Science, 2009, 324: 1662-1663.
47 Food and Drug Administration. Eligibility determination for donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products. Final rule. Federal Register, 2004, 69(101): 29785-29834.
48 European Medicine Agency. Reflection Paper on Stem Cell-Based Medicinal Products. London: EMA, 2011.
49 Lovell-Badge R. The regulation of human embryo and stem-cell research in the United Kingdom. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2008, 9(12): 998-1003.
50 Mizuno H. Ethical Issues for Clinical Studies That use Human Embryonic Stem Cells: The 2014 Revisions to the Japanese Guidelines. Stem Cell Reviews and Reports, 2015, 11(5): 676-680.
51 Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, et al. A study on ensuring

the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from the processing of human embryonic stem cells. Regenerative Therapy, 2015, 2: 109-122.

52 Peng Y J, Huang X, Zhou Q. Ethical and policy considerations for human embryo and stem cell research in China. Cell Stem Cell, 2020, 27(4): 511-514.

Panorama of human embryo-derived cells in biomedicine and progress in their research and regulation

GAO Jianchao[1] PENG Yaojin[2,3,4] WEI Wei[1] LU Shuang[1] GAO Chenyan[1*]

（1 Center for Drug Evaluation，National Medical Products Administration，Beijing 100022，China;

2 Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

3 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

4 Beijing Institute for Stem Cell and Regenerative Medicine, Beijing 100101, China）

Abstract Since the establishment of the first human diploid cell line derived from aborted fetal tissue in the 1960s, human embryo-derived cells have been widely used in biomedical field and significantly contributes to improving human health. In recent years, human pluripotent stem cells, including human embryonic stem cells (hESCs), have shown great therapeutic potential in regenerative medicine, and thus received great attention from governments and the public. However, due to various factors such as history, culture, religious beliefs, ethics and morality, research and application involving human embryo-derived cells have been controversial worldwide. This study explores the history and progress of human embryo-derived cells in the field of biomedicine, and analyzes the evolution of regulatory systems in different countries, with the aim of facilitating the improvement of China’s regulatory framework and technical requirements in this field.

Keywords human embryo-derived cells, embryonic stem cells, ethics, regulation

高建超 国家药监局药品审评中心生物制品临床部主审审评员。主要研究领域：生物制品临床审评。
E-mail: gaojch@cde.org.cn

GAO Jianchao M. D., Clinical Reviewer of Office of Clinical Evaluation of Biological Products, Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration (CDE, NMPA), majoring in clinical evaluation of biological products.
E-mail: gaojch@cde.org.cn

高晨燕 国家药监局药品审评中心生物制品临床部部长、主任药师。主要研究领域：生物制品临床审评。
E-mail: gaocy@cde.org.cn

GAO Chenyan Professor of Pharmacy, Director of the Office of Clinical Evaluation of Biological Products, Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration (CDE, NMPA), focusing in clinical evaluation of biological products.
E-mail: gaocy@cde.org.cn

■责任编辑：张帆

*Corresponding author